

Вплив видів респіраторної підтримки та показників оксигенації на розвиток різних стадій ретинопатії недоношених

Будівська О. С.¹, мол. наук. співроб., лікар-офтальмолог; Кацан С. В.¹, д-р мед. наук;
Сиволап Н. В.², лікар-анестезіолог дитячий; Заїчко К. С.¹, лікар-офтальмолог

¹ ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса (Україна)

² КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» ООР, Одеса (Україна)

Effect of the type of respiratory support and oxygenation indices on the development of different stages of retinopathy of prematurity

Budivska O. S.¹, Katsan S. V.¹, Sivolap N. V.², Zaichko K. S.¹

¹ SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Odesa (Ukraine)

² Odesa Regional Clinical Hospital, Odesa (Ukraine)

Резюме

Мета. Вивчити вплив видів респіраторної підтримки та показників оксигенації на розвиток різних стадій ретинопатії недоношених.

Матеріал та методи. Ретроспективно було проведено аналіз історій хвороб 290 недоношених дітей, що перебували під наглядом у період з 2015 по 2018 рік. Недоношених дітей розподілено на чотири групи: 1-ша – без РН ($n=117$); 2-га – саморегресуюча РН ($n=86$); 3-тя – РН, що потребувала лікування ($n=57$); 4-та – АРН (агресивна ретинопатія недоношених) – $n=30$. Діти в декретовані терміни пройшли скринінг РН, скринінг відповідав міжнародним стандартам.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202643241>

UDC: 617.735-053.32-06:616.24-085

Corresponding Author: Olena S. Budivska, Junior Researcher, Ophthalmologist, Laboratory for Binocular Vision Disorders, SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Odesa, Ukraine. Email: budivskaia@gmail.com

Received 2026-03-23

Accepted 2026-08-05

Cite this article as: Budivska OS, Katsan SV, Sivolap NV, Zaichko KS. Effect of the type of respiratory support and oxygenation indices on the development of different stages of retinopathy of prematurity. Ukr. j. ophthalmol. 2026;4:32-41.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

© Budivska O.S., Katsan S.V., Sivolap N.V., Zaichko K.S., 2026

Результати. Гестаційний вік статистично значуще відрізнявся між чотирма групами (ANOVA: $F=74,13$; $p<0,0001$); попарно значущі відмінності встановлено між більшістю груп, окрім 3-ї–4-ї ($p=0,9$). Маса тіла при народженні також відрізнялася між групами (ANOVA: $F=54,1$; $p<0,0001$); різниця між групами 3–4 була незначущою ($p=0,9$). Для FiO_2 за умов порушення гомогенності дисперсій (Levene $p=0,03$), застосовано Welch ANOVA: $F=4,6$; $p=0,005$; рівень значущості попарних відмінностей між групами: 1–3 ($p=0,0006$), 2–3 ($p=0,001$), 2–4 ($p=0,048$). Частота застосування ШВЛ зростала від групи 1 до 4 (90/117; 71/86; 55/57; 30/30) та відрізнялася між групами (Kruskal – Wallis: $H=17,3$; $p=0,006$). Для NCPAP відмінностей між групами не виявлено (114/117; 85/86; 57/57; 30/30; $H=2,4$; $p=0,48$). SpO_2 була подібною між групами (Welch ANOVA: $F=0,7$; $p=0,5$). Найбільша сила впливу за $partial \eta^2$ встановлена для гестаційного віку (0,437) та маси тіла (0,36); менша – для ШВЛ (0,05) і FiO_2 (0,046).

Висновки. Гестаційний вік і маса тіла при народженні мали найбільший вплив на розвиток різних стадій ретинопатії недоношених ($partial \eta^2=0,437$ та 0,36). FiO_2 і частота застосування ШВЛ статистично значуще відрізнялися між групами, що свідчить про їх вплив на розвиток різних стадій ретинопатії недоношених. SpO_2 та використання NCPAP статистично значущих міжгрупових відмінностей не мали.

Ключові слова: ретинопатія, недоношені діти, вентиляція легень, сатурація, фактори ризику, лазерна коагуляція, васкулогенез, скринінг, сітківка.

Abstract

Purpose. To examine the effect size of the type of respiratory support and oxygenation indices on the development of different stages of retinopathy of prematurity (RoP).

Material and methods. We retrospectively reviewed the medical records of 290 preterm infants who were under supervision during 2015–2018. The preterm infants were divided into four groups: group 1 of 117 infants without RoP; group 2 of 86 infants with autoregressive RoP; group 3 of 57 infants that required treatment for RoP; and group 4 of 30 infants with aggressive RoP. All these infants underwent ROP screening in accordance with international standards in due time.

Results. There was a significant difference in gestation age (GA) among the four groups (ANOVA: $F = 74.13$; $p < 0.0001$), with a significant pairwise difference between most group pairs, but not between groups 3 and 4 ($p = 0.9$). Additionally, there was a significant difference in birth body weight (BBW) among the four groups (analysis of variance (ANOVA): $F = 54.1$; $p < 0.0001$), but the pairwise difference between groups 3 and 4 was not significant ($p = 0.9$). For FiO_2 , Welch's ANOVA was applied when the homogeneity of dispersions was violated (Levene's test $p = 0.03$): $F = 4.6$; $p = 0.005$; the pairwise differences between groups 1 and 3, 2

and 3, and 3 and 4 were significant ($p = 0.0006$, $p = 0.001$, and $p = 0.048$, respectively). The frequency of mechanical ventilation (MV) use increased from group 1 to group 4 (90/117, 71/86, 55/57, and 30/30, respectively), with a significant difference among groups (Kruskal-Wallis test: $H = 17.3$; $p = 0.006$). No significant difference among groups was found for the frequency of use of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) (114/117, 85/86, 57/57, and 30/30, respectively; Kruskal-Wallis test: $H = 2.4$; $p = 0.48$). Transcutaneously measured oxygen saturation (SpO_2) was similar among groups (Welch ANOVA: $F = 0.7$; $p = 0.5$). The effect size as measured by partial η^2 was the largest for GA (0.437) and BBW (0.36) and less for MV (0.05) and FiO_2 (0.046).

Conclusion. GA and BBW had the largest effects (with a partial η^2 of 0.437 and 0.36, respectively) on the development of different stages of RoP. There was a significant difference among groups in FiO_2 or the frequency of MV use (indicating their effects on the development of different stages of RoP), but not in SpO_2 or the frequency of NCPAP use.

Keywords: retinopathy, preterm infants, lung ventilation, saturation, risk factors, laser photocoagulation, vasculogenesis, screening, retina.

Вступ

Незрілість органів недоношеної дитини на момент народження та неможливість завершення органогенезу в сприятливих внутрішньоутробних умовах не лише становлять загрозу її життю, а й створюють передумови для підвищеного ризику інвалідизації. Одним із найсерйозніших ускладнень з боку органа зору є ретинопатія недоношених (РН) – захворювання, характерне саме для цієї категорії пацієнтів. Незважаючи на суттєвий прогрес у діагностиці та лікуванні, РН і надалі залишається провідною причиною у світі повної втрати зору у дітей. Вивчення етіологічних факторів цього захворювання залишається актуальним і сьогодні [1].

Призначення додаткового кисню екстремально недоношеним дітям із дихальними розладами стало невід'ємною частиною неонатологічної практики ще з 1940-х років. Саме широке використання кисневої терапії у цей період призвело до виникнення першої епідемії РН у 1940–1950-х роках. Відкриття Кемпбелл (Campbell, 1951) зв'язку між гіпероксією та розвитком РН стало визначним етапом у становленні сучасної неонатології [2].

У 1970–1980-х роках, коли були впроваджені жорсткіші протоколи контролю оксигенації, спостерігалася друга епідемія РН. У цей час незрілість організму новонародженого вважалася основним фактором ризику розвитку патології, оскільки діти народжувалися з меншим гестаційним віком (ГВ) та нижчою масою тіла (МТ), ніж під час першої епідемії [3, 4].

Сьогодні спостерігається третя епідемія РН, переважно у країнах із низьким рівнем доходу, яка має подібні риси до першої епідемії – зокрема, розвиток РН у

відносно більших за МТ та зріліших немовлят. Так, у країнах із високим рівнем доходу середній ГВ дітей, у яких діагностують РН, становить приблизно 25 тижнів, тоді як у країнах, що розвиваються, – понад 30 тижнів. Незважаючи на значний прогрес у розумінні патогенезу, єдині стандарти безпечного рівня оксигенації для недоношених дітей досі не визначені. Існують істотні розбіжності у цільових рівнях кисню між неонатологічними центрами світу, що може зумовлювати варіабельність частоти розвитку РН [3, 4].

Світовий досвід включає проведення рандомізованих клінічних досліджень, спрямованих на вивчення впливу рівня оксигенації на перебіг РН у недоношених дітей. Наймасштабніші з них: SUPPORT (Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial, 2005–2009) та Oxygen Saturation Targeting II (BOOST II, 2013). Обидва дослідження були достроково припинені через зростання рівня смертності серед недоношених дітей, що свідчить про складність встановлення безпечного діапазону насичення крові киснем у цієї категорії пацієнтів [5, 6, 7].

Ми можемо зробити висновки, що, оскільки додаткове введення кисню недоношеним новонародженим є складним клінічним завданням, лікарям необхідно підтримувати баланс між ризиком недостатньої оксигенації та потенційною токсичною дією кисню, що в обох випадках може призводити до ушкодження різних органів і систем, зокрема очей, легень і головного мозку. Незважаючи на значний прогрес у неонатальній інтенсивній терапії, оптимальний цільовий діапазон сатурації кисню залишається предметом наукових дискусій.

З огляду на це, ключову роль у розвитку РН відіграють такі фактори ризику, як види респіраторної підтримки – неінвазивна респіраторна підтримка новонароджених, яка забезпечує постійний позитивний тиск в дихальних шляхах через носові канюлі або маску (NCPAP), штучна вентиляція легень (ШВЛ) – та параметри оксигенації, зокрема рівень сатурації кисню в крові, який вимірюється транкутанно (SpO_2), та парціальний тиск кисню у вдихуваній суміші (FiO_2).

Мета. Вивчити вплив видів респіраторної підтримки та показників оксигенації на розвиток різних стадій ретинопатії недоношених в перший місяць життя.

Матеріали та методи

В аналіз увійшли 290 медичних карт недоношених дітей, які знаходилися під наглядом в комунальному некомерційному підприємстві «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» Одеської обласної ради, комунальному некомерційному підприємстві «Одеська міська дитяча клінічна лікарня №2» Одеської міської ради в період з 2015 по 2018 рр. ГВ дітей був від 24 до 36 тижнів, а МТ при народженні від 620 г до 2500 г. Недоношені діти були розділені на чотири групи: перша група (1) – 117 дітей з аваскулярними зонами сітківки (без РН); друга група (2) – 86 дітей з саморегресуючими стадіями РН (I стадія, II стадія, передпорогова стадія, тип 2); третя група (3) – 57 дітей з РН, яка потребувала лікування (передпорогова стадія, тип 1); четверта група (4) – 30 дітей з агресивною РН (АРН). Всі діти в декретовані терміни пройшли скринінг щодо РН, скринінг відповідав міжнародним стандартам. З дослідження були виключені діти з IV і V стадіями РН та діти з важкою супутньою патологією, не сумісною з життям.

Непряма офтальмоскопія виконувалася з використанням бінокулярного офтальмоскопа, 30-діоптрійної лінзи, повікорозширювача та склерального депресора після місцевої інстиляції анестетика (оксибупрокаїну гідрохлорид 0,4%). Медикаментозного мідріазу було досягнуто за допомогою комбінації очних крапель – 0,8% тропікамід та 0,5% фенілефрін.

На основі далі зазначених факторів ризику проводився подальший аналіз: ГВ, МТ, видів респіраторної підтримки (NCPAP, ШВЛ), які використовувалися у дітей в нашому дослідженні, та основні показники оксигенації (SpO_2 , FiO_2).

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета SPSS 26, USA (Demo, Trial). Аналіз результатів дослідження проводився з використанням кількісних показників у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$), номінальні змінні подано у вигляді абсолютних оцінень (n) та відсотків (%). Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Колмогорова – Смірнова. Перед застосуванням параметричних методів перевіряли гомогенність дисперсій за допомогою тесту Левена. Для порівняння середніх значень між чотирма незалежними групами у випадку гомогенності дисперсій застосовано однофакторний

дисперсійний аналіз (one-way ANOVA). У разі виявлення статистично значущих відмінностей проводили попарні постеріорні порівняння між групами. У випадку порушення гомогенності дисперсій використовували модифікований однофакторний дисперсійний аналіз за методом Welch (Welch ANOVA). Для аналізу категоріальних змін використовувався критерій χ^2 (хи-квадрат). У випадку множинних порівнянь пропорцій використовували попарний аналіз із розрахунком χ^2 для відповідних груп. За відсутності нормального розподілу показників між незалежними групами використовували непараметричний критерій Kruskal – Wallis test. Для оцінки сили впливу фактора у межах однофакторного дисперсійного аналізу використовували показник ета-квадрат (partial η^2), який демонструє частку дисперсії залежної змінної, пояснювану досліджуваним фактором, інтерпретували як величину ефекту фактора: 0,01 – малий, 0,06 – середній, 0,14 – великий ефект. Визначали відношення ризиків (Risk Ratio, RR) із 95% довірчим інтервалом для показника FiO_2 у досліджуваних групах.

Результати

Проаналізовано вплив гестаційного віку (ГВ) на розвиток стадій РН (табл. 1). ГВ статистично значуще відрізнявся між групами: діти 1-ї групи народжувалися на 4 тижні пізніше, ніж діти 4-ї групи і на 3 тижні пізніше, ніж діти 3-ї групи. Гомогенність дисперсій підтверджена (тест Левена $p=0,5$), тому застосовано однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Результати ANOVA підтвердили наявність статистично значущих відмінностей між групами ($F = 74,13$; $p < 0,0001$). Це свідчить про значущий вплив ГВ на розподіл пацієнтів за нозологічною формою: чим менше ГВ, тим більше шансів на розвиток важких стадій РН, які потребують профілактичного лазерного лікування. Попарні порівняння показали значущі відмінності між усіма групами, окрім порівняння груп 3 і 4 ($p=0,9$). Тобто, за отриманими даними, у переважній більшості випадків ГВ у групі з важкими стадіями РН, які потребували профілактичного лікування (3-тя–4-та групи), знаходився в межах 27,4–28,3 тижня (за 95% ДІ) (табл.1).

Постеріорні порівняння виявили значущі відмінності між групою 1 та іншими групами ($p=0,00$ для 1–2, 1–3, 1–4), а також між 2-ю–3-ю групами ($p=0,01$) і 2-ю–4-ю ($p=0,05$); різниця між групами 3 та 4 була незначущою ($p=0,9$). У групах 3–4 середня МТ становила 1105 ± 259 г, що на 33 % менше порівняно з 1-ю групою ($p < 0,001$) та на 13 % менше порівняно з 2-ю групою ($p < 0,001$).

Це свідчить про те, що маса тіла є значущим фактором ризику розвитку РН: чим більша МТ при народженні, тим менший ризик розвитку важких стадій РН, які потребують профілактичного лікування.

Наступним проаналізованим фактором ризику була МТ при народженні (табл. 2).

Таблиця 1. Розподіл гестаційного віку в різних групах досліджених дітей без ретинопатії недоношених та з різними стадіями ретинопатії недоношених

Група за нозологією	n	Гестаційний вік (тижні) M ± SD	P - рівень відмінностей між групами
1 – діти без РН	117	31,75 ± 1,79	$P_{1-2} = 0,00$ $P_{1-3} = 0,00$ $P_{1-4} = 0,00$ $P_{2-3} = 0,00$ $P_{2-4} = 0,00$ $P_{3-4} = 0,9$
2 – діти з саморегресуючою РН	86	29,70 ± 1,84	
3 – діти з РН, які потребували лікування	57	27,91 ± 1,90	
4 – АРН	30	27,67 ± 2,20	

Примітки: n – кількість хворих; M ± SD – середнє значення (M) ± стандартне відхилення (SD), РН – ретинопатія недоношених, АРН – агресивна РН.

Таблиця 2. Розподіл маси тіла при народженні в різних групах досліджених дітей без ретинопатії недоношених та з різними стадіями ретинопатії недоношених

Група за нозологією	n	Маса тіла (г) M ± SD	P - рівень відмінностей між групами
1 – діти без РН	117	1654 ± 330	$P_{1-2} = 0,00$ $P_{1-3} = 0,00$ $P_{1-4} = 0,00$ $P_{2-3} = 0,01$ $P_{2-4} = 0,05$ $P_{3-4} = 0,9$
2 – діти з саморегресуючою РН	86	1269 ± 317	
3 – діти з РН, які потребували лікування	57	1107 ± 267	
4 – АРН	30	1096 ± 246	

Примітки: n – кількість хворих; M ± SD – середнє значення (M) ± стандартне відхилення (SD), РН – ретинопатія недоношених, АРН – агресивна РН.

Таблиця 3. Розподіл концентрації кисню в вдихуваній газовій суміші (FiO_2) в різних групах досліджених дітей без ретинопатії недоношених та з різними стадіями ретинопатії недоношених

Група за нозологією	n	FiO_2 M ± SD	P - рівень відмінностей між групами
1 – діти без РН	117	0,27 ± 0,12	$P_{1-2} = 0,5$ $P_{1-3} = 0,0006$ $P_{1-4} = 0,1$ $P_{2-3} = 0,001$ $P_{2-4} = 0,048$ $P_{3-4} = 0,3$
2 – діти з саморегресуючою РН	86	0,27 ± 0,11	
3 – діти з РН, які потребували лікування	57	0,35 ± 0,17	
4 – АРН	30	0,32 ± 0,11	

Примітки: n – кількість хворих; M ± SD – середнє значення (M) ± стандартне відхилення (SD), РН – ретинопатія недоношених, АРН – агресивна РН, FiO_2 – парціальний тиск кисню у вдихуваній суміші.

Показник FiO_2 було включено до аналізу як один із ключових постнатальних факторів, пов'язаних із респіраторною підтримкою та оксигенацією недоношених новонароджених (табл. 3). Оскільки гомогенність дисперсій не підтверджена (тест Левена $p=0,03$), застосовано Welch ANOVA, який виявив статистично значущі відмінності між групами ($F_{Welch}=4,6$; $p=0,005$). У парних порівняннях зафіксовано значущі відмінності для 1–3 ($p=0,0006$), 2–3 ($p=0,001$) і 2–4 ($p=0,048$). Тобто, у групах із важкими стадіями РН, які потребували профілактичного лікування, концентрація кисню у вдихуваній газовій суміші (FiO_2) була вищою.

З метою оцінки клінічного значення рівня FiO_2 було проведено додатковий аналіз частотного розподілу показника FiO_2 відносно критичного порогового

значення 0,30 (табл. 4). Порогове значення 0,30 було використано як умовний рівень, що дозволило трансформувати безперервну змінну у категоріальну ($<0,30$ та $\geq 0,30$) для подальшого аналізу частот. Для оцінки міжгрупових відмінностей використано χ^2 -критерій. Статистично значущі відмінності виявлено між групами 1–3 ($p=0,002$), 1–4 ($p=0,002$), 2–3 ($p=0,001$) та 2–4 ($p=0,004$). Водночас між групами 3 та 4 значущих відмінностей не встановлено ($p=0,9$). З огляду на відсутність статистично значущих відмінностей між групами 3 і 4, їх було об'єднано для подальшого аналізу. У сумарній групі 3+4 рівень $FiO_2 < 0,30$ відзначено у 31 дитини, а $\geq 0,30$ – у 56 дітей. Для груп 1 і 2 відповідні показники становили 140 та 63 дитини. Тобто, при тяжких РН $FiO_2 \geq 0,30$ був у 2,1 рази ($\chi^2=26,6$ $p < 0,001$)

Таблиця 4. Частотна характеристика рівня FiO_2 відносно критичного (базового) значення 0,30 в різних групах досліджених дітей без ретинопатії недоношених та з різними стадіями ретинопатії недоношених

Група за нозологією	FiO_2	FiO_2	P - рівень відмінностей між групами
	< 0,30	≥ 0,30	
1 – діти без РН	78 (66,7%)	39 (43,3%)	$P_{1-2} = 0,5$; $\chi^2 = 0,4$ $P_{1-3} = 0,002$; $\chi^2 = 13,9$ $P_{1-4} = 0,002$; $\chi^2 = 9,7$ $P_{2-3} = 0,001$; $\chi^2 = 16,7$ $P_{2-4} = 0,004$; $\chi^2 = 12,6$ $P_{3-4} = 0,9$
2 – діти з саморегресуючою РН	62 (72,0%)	24 (28,0%)	
3 – діти з РН, які потребували лікування	21 (36,8%)	36 (63,2%)	
4 – АРН	10 (33,3%)	20 (66,7%)	

Примітки: n – кількість хворих; $M \pm SD$ – середнє значення (M) $\pm$ стандартне відхилення (SD), РН – ретинопатія недоношених, АРН – агресивна РН, FiO_2 – парціальний тиск кисню у вдихуваній суміші.

вищим порівняно з групами без РН та групою саморегресії РН.

Розрахунок відносного ризику RR показав, що ризик розвитку більш тяжкої форми ретинопатії недоношених при кисневій підтримці з рівнем $\text{FiO}_2 \geq 0,30$ був у 2,08 рази вищим порівняно з нижчими значеннями FiO_2 (RR=2,08; 95% ДІ: 1,61–2,68).

Далі ми включили до аналізу показник SpO_2 , як інтегральний показник ефективності оксигенації під час респіраторної підтримки у передчасно народжених дітей (табл. 5). Оскільки SpO_2 демонструє поточний рівень насичення гемоглобіну киснем і в клінічній практиці використовується для моніторингу оксигенаційних цілей у неонатології, було проведено міжгрупове порівняння цього показника. Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовано Welch ANOVA, який не виявив статистично значущих відмінностей між групами (F Welch=0,7; p=0,5). Таким чином, у межах отриманих даних рівень SpO_2 був порівнюваним у всіх досліджуваних групах, що може свідчити про близькі цільові параметри оксигенації при клінічному веденні пацієнтів незалежно від групової належності.

Застосування ШВЛ було включено до аналізу як один із ключових видів кисневої підтримки в інтенсивній терапії передчасно народжених дітей одразу після народження (табл. 6). Оскільки тривала або інтенсивна вентиляційна підтримка може супроводжуватися коливаннями оксигенації та змінами системної гемодинаміки, було проведено порівняльний аналіз частоти засто-

Таблиця 5. Розподіл сатурації кисню (SpO_2) за даними пульсоксиметрії в різних групах досліджених дітей без ретинопатії недоношених та з різними стадіями ретинопатії недоношених

Група за нозологією	n	SpO_2 (M $\pm$ SD)
1 – діти без РН	117	97,0 $\pm$ 1,9
2 – діти з саморегресуючою РН	86	97,2 $\pm$ 2,4
3 – діти з РН, які потребували лікування	57	97,2 $\pm$ 2,7
4 – АРН	30	96,4 $\pm$ 2,4

Примітки: n – кількість хворих; $M \pm SD$ – середнє значення (M) $\pm$ стандартне відхилення (SD), РН – ретинопатія недоношених, АРН – агресивна РН, SpO_2 – параметр оксигенації, зокрема рівень сатурації кисню крові, який вимірюється транскутанно.

сування ШВЛ між групами. Для оцінки статистичної значущості міжгрупових відмінностей застосовано непараметричний критерій Краскела – Уолліса, який дозволяє аналізувати відмінності між незалежними групами при порядкових або категоріальних змінних. Отримані результати свідчать про статистично значущий вплив фактора застосування ШВЛ на розподіл пацієнтів за групами (H=17,3; p=0,006).

У попарних порівняннях встановлено значущі відмінності між групами 1–3 (p=0,002), 1–4 (p=0,008), 2–3 (p=0,02) та 2–4 (p=0,03), що вказує на значуще зростання частоти застосування ШВЛ у групах із важкими

Таблиця 6. Частота застосування ШВЛ у різних групах досліджених дітей без ретинопатії недоношених та з різними стадіями ретинопатії недоношених

Група за нозологією	n	ШВЛ		P – рівень значущих відмінностей між групами
		Так	Ні	
1 – діти без РН	117	90 (76,9%)	27 (23,1%)	$P_{1-3} = 0,002$; $\chi^2 = 9,2$ $P_{1-4} = 0,008$; $\chi^2 = 7,0$ $P_{2-3} = 0,02$; $\chi^2 = 5,1$ $P_{2-4} = 0,03$; $\chi^2 = 4,6$
2 – діти з саморегресуючою РН	86	71 (82,6%)	15 (17,4%)	
3 – діти з РН, які потребували лікування	57	55 (96,5%)	2 (3,5%)	
4 – АРН	30	30 (100%)	0 (0%)	

Примітки: n – кількість хворих, РН – ретинопатія недоношених, АРН – агресивна РН, ШВЛ – штучна вентиляція легень.

Таблиця 7. Показник застосування NCPAP в різних групах досліджених дітей без ретинопатії недоношених та з різними стадіями ретинопатії недоношених.

Група за нозологією	n	NCPAP	
		Так	Ні
1 – діти без РН	117	114 (97,4%)	3 (2,6%)
2 – діти з саморегресуючою РН	86	85 (98,8 %)	1 (1,2%)
3 – діти з РН, які потребували лікування	57	57 (100%)	0 (0%)
4 – АРН	30	30 (100%)	0 (0%)

Примітки: n – кількість хворих, РН - ретинопатія недоношених, АРН - агресивна РН, NCPAP – метод неінвазивної респіраторної підтримки новонароджених, який забезпечує постійний позитивний тиск в дихальних шляхах через носові канюлі або маску

Таблиця 8. Сила впливу досліджуваних факторів ризику в різних групах досліджених дітей без ретинопатії недоношених та з різними стадіями ретинопатії недоношених

Група за нозологією	Фактор	partial η^2	Ступінь впливу фактора
1 – діти без РН	ГВ (тижні)	0,437 – дуже великий вплив фактора	Фактор пояснює 44% варіабельності розвитку РН
2 – діти з саморегресуючою РН	МТ (г)	0,36 – великий вплив фактора	Фактор пояснює 36% варіабельності розвитку РН
3 – діти з РН, які потребували лікування	ШВЛ	0,05 – малий ефект фактора	Фактор визначає приблизно 5% змін у рангах розвитку РН
4 – АРН	FiO ₂	0,046 – малий ефект фактора	Фактор пояснює 4,6% варіабельності розвитку РН

Примітки: РН – ретинопатія недоношених, АРН – агресивна РН, ГВ – гестаційний вік, МТ – маса тіла, ШВЛ – штучна вентиляція легень, FiO₂ – парціальний тиск кисню у вдихуваній суміші.

стадіями РН, які потребують профілактичного лікування. У групах 3–4 середнє застосування ШВЛ становило 97,7%, що на 20,8% частіше, ніж у 1 й групі ($\chi^2 = 16,6$, $p < 0,001$), та на 15,1% частіше, ніж у 2 й групі ($\chi^2 = 9,5$, $p = 0,002$).

Застосування неінвазивної респіраторної підтримки у режимі NCPAP було включено до аналізу як один із базових показників ведення передчасно народжених дітей із респіраторними розладами (табл. 7). NCPAP використовується для стабілізації дихання та підтримання оксигенації без інвазивної вентиляції, тому оцінка частоти його застосування між групами дозволяє непрямо охарактеризувати підхід до стартової/підтримувальної респіраторної терапії в різних клінічних категоріях. Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовано непараметричний критерій Краскела – Уолліса, який не виявив статистично значущих відмінностей між групами ($H=2,4$; $p=0,48$).

Таким чином, за наявними даними, частота застосування NCPAP була порівнюваною у всіх досліджуваних групах, що може свідчити про уніфікований підхід до призначення неінвазивної респіраторної підтримки незалежно від групової належності пацієнтів.

Для доповнення аналізу статистичної значущості та кількісної оцінки практичної важливості виявлених

відмінностей було проведено розрахунок сили впливу факторів із використанням показника часткової етаквадрат (partial η^2). Застосування partial η^2 дозволяє оцінити, яку частку варіабельності залежної змінної, такої, як ризик розвитку важких стадій РН, які потребують профілактичного лікування, пояснює кожен окремий фактор у межах дисперсійного аналізу.

За результатами розрахунку найбільший внесок у варіабельність ризику розвитку важких стадій РН, які потребують профілактичного лікування, мали ГВ (partial $\eta^2=0,437$) та МТ при народженні (partial $\eta^2=0,36$) (табл. 8). Це свідчить, що саме ці два показники пояснюють найбільшу частку міжгрупових відмінностей і мають найбільш виражений зв'язок із розвитком важких стадій РН. Водночас для показників, що демонструють параметри оксигенації та види кисневої підтримки, зафіксовано менший вплив: при застосуванні ШВЛ partial η^2 становив 0,05, а для FiO₂ – 0,046. Отримані значення вказують на те, що зазначені фактори у межах даної обстежуваної когорти пояснюють меншу частку впливу на розвиток важких стадій РН, які потребують профілактичного лікування, порівняно з ГВ і МТ, хоча можуть залишатися клінічно значущими у комплексному (багатофакторному) контексті.

Обговорення

В нашому дослідженні ми вважали доцільним і актуальним провести статистичний аналіз можливих факторів ризику розвитку РН за даними південного регіону України. Раніше нами було досліджено вплив різних факторів ризику на розвиток РН. Серед них чотири ознаки (ГВ, МТ при народженні, введення сурфактанту, захворювання серцево-судинної системи) мали тісний зв'язок із розвитком РН, а чотири ознаки (підвищений внутрішньочерепний тиск, трансфузія крові, ШВЛ, гемодинамічні порушення) асоціювалися з ризиком розвитку важких форм РН, що потребують лікування. Серед факторів ризику розвитку РН також відзначаються: внутрішньошлунчкові крововиливи, штучне запліднення, медичні аборти в анамнезі, інфекційні захворювання матері, передчасний розрив навколоплідних оболонок і кровотечі під час вагітності [8, 9, 10].

У даній роботі ми дослідили вплив видів респіраторної підтримки та показників оксигенації на розвиток різних стадій РН у передчасно народжених дітей.

Вплив кисню на судини сітківки є надзвичайно значущим. Формування судин сітківки починається на 14-й–15-й тиждень вагітності від диска зорового нерва й прогресує до периферії. З перших тижнів до 21-го тижня мезенхімальні клітини-попередники формують капіляри. Далі васкуляризація відбувається шляхом ангиогенезу – проростання нових судин із уже наявних. Розвиток судинної мережі відбувається під контролем астроцитів, які реагують на рівень кисню та секретируют VEGF – цитокін, індукований гіпоксією, що відіграє ключову роль у неоваскуляризації сітківки у відповідь на гіпоксію. При гіпероксії синтез VEGF пригнічується, що призводить до облітерації судин через апоптоз [11, 12, 13, 14, 15, 16].

Щодо цієї проблеми у світі були проведені рандомізовані клінічні дослідження, присвячені впливу оксигенації на недоношених дітей. Два наймасштабніших стали достатньо показовими, але все одно до кінця не дали відповіді на питання.

Перше – SUPPORT (2005–2009) – включало 1316 дітей із ГВ 24–27 тижнів, яких розділили на дві групи з цільовими діапазонами насичення киснем: 85–89% та 91–95%. Серед дітей, які вижили до виписки, група з нижчим рівнем насичення мала менший ризик розвитку важких стадій РН, проте показала несподівано вищу смертність [6, 7].

Друге – Oxygen Saturation Targeting II (BOOST-II UK и BOOST-II Australia), проведене в Австралії та Великій Британії, де загалом оцінили дані 2108 дітей, що народилися строком до 28 тижня ГВ (973 з Великобританії, 1135 з Австралії), також було припинено достроково через схожі результати: зростання смертності та частоти некротичного ентероколіту. Результати показали, що у недоношених дітей, рандомізованих в групі з цільовим рівнем насичення киснем 91–95%, шанси на виживання були вище в порівнянні з дітьми,

рандомізованими в групі з цільовим рівнем насичення киснем 85–89%. Крім того, важкі стадії РН частіше зустрічалася при більш високому цільовому рівні насичення киснем, а некротизуючий ентероколіт – при більш низькому цільовому рівні насичення киснем [5].

Подібно до цього, Chow et al. експериментально довели, що суворий контроль $\text{SaO}_2 < 93\%$ може суттєво знизити частоту РН. Однак це потребує високої підготовки персоналу для підтримки рівня SpO_2 у межах 85–92% без різких коливань [17, 18].

Також міжнародна група неонатологів провела мета-аналіз всіх досліджень впливу сатурації на стан недоношеної дитини – Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis (NeOProM), метою якого було визначення оптимального рівня SpO_2 у недоношених дітей. Автори дослідження прагнули порівняти рівні SpO_2 з 85% до 89% у дітей, які народилися у терміні менше 28 тижнів вагітності, з основним результатом – смерть або серйозна інвалідність у віці від 18 до 24 місяців. Аналіз даних показав, що недостатній рівень кисню підвищує ризик смерті, тому рекомендовано підтримувати цільовий рівень SpO_2 на рівні 90–94% [19, 20].

В 2000 році було опубліковане ще одне дуже інформативне дослідження додаткової терапевтичної оксигенотерапії при перепороговій РН (STOP-ROP). В цьому дослідженні протягом п'яти років в 30 медичних центрах спостерігали 649 недоношених дітей. З них 325 дітей отримували звичайну оксигенотерапію (насиченість киснем від 89% до 94%, за даними пульсоксиметрії), а 324 – «високу» додаткову оксигенотерапію (насиченість киснем від 96% до 99%, за даними пульсоксиметрії). Використання додаткової оксигенотерапії не привело до подальшого прогресування ретинопатії недоношених середнього та важкого ступенів, але не знизило кількість важких стадій РН, які потребували профілактичної лазерної коагуляції сітківки. Експерти припустили, що застосування високої дози додаткового кисню у недоношених дітей з РН, більшою мірою пов'язано з негативними впливом на дихальну систему, ніж з прогресуванням РН [21].

Враховуючи зазначене вище, першим важливим кроком у веденні глибоко недоношених дітей, особливо з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла, є адекватне забезпечення респіраторної підтримки та оксигенації. Також слід зазначити, що у країнах, що розвиваються, ГВ дітей, в яких розвивається РН, понад 30 тижнів, натомість у розвинених країнах середній ГВ становить 25 тижнів [3,4].

У нашому дослідженні середні значення SpO_2 становили близько 96–97% в кожній групі. Таким чином, у межах отриманих даних рівень SpO_2 був порівнюваним у всіх досліджуваних групах, що може свідчити про близькі цільові параметри оксигенації при клінічному веденні пацієнтів незалежно від групової належності. Тому не було отримано статистичної значущості відносно впливу SpO_2 на розвиток різних стадій РН.

Щодо парціального тиску O_2 у дихальній суміші: рівень FiO_2 є важливим показником, що демонструє тяжкість респіраторного стану недоношеної дитини та безпосередньо впливає на її загальний стан. Вибір порогового значення FiO_2 для початку терапії має принципове значення, оскільки визначає баланс між своєчасним початком кисневої терапії і ризиком надмірної кисневої експозиції. Підвищені значення FiO_2 асоціюються з більш тяжким перебігом дихальної недостатності та можуть потребувати інвазивної вентиляції, тоді як оптимізація цього показника сприяє стабілізації респіраторної функції та зниженню частоти ускладнень. Таким чином, FiO_2 виступає не лише параметром респіраторної підтримки, але й важливим прогностичним маркером загального стану недоношеної дитини. Наприклад, різниця між порогоми FiO_2 0,25 та 0,30 полягає в тому, що нижчий поріг забезпечує більш ранню кисневу підтримку, але підвищує ризик надмірної терапії, тоді як вищий відповідає більш консервативній тактиці з потенційною затримкою лікування, але може супроводжуватися тривалішою гіпоксією та погіршенням загального стану [22]. Так, за даними Trubuhovich R.V. (2007), порушення нормального ангіогенезу та розвиток РН спричиняють умови, що змінюють парціальний тиск кисню та вуглекислого газу в крові. Підвищення FiO_2 ($>0,30$) під час тривалої оксигенотерапії викликає вазоконстрикцію, вазоблітерацію, руйнування капілярів незрілої сітківки, що часто призводить до розвитку РН. Надзвичайно важливо уникати добових коливань FiO_2 і мінімізувати його «титрування» [23]. Дослідження Wei-Chun Lin зі співавторами, яке було опубліковано в 2023 році, також підтвердило, що зменшення середньодобового коливання FiO_2 може запобігати розвитку важких форм РН [24].

За нашими даними, показник FiO_2 виявився одним із ключових постнатальних факторів, пов'язаних із розвитком важких стадій РН разом із ГВ та МТ при народженні (табл. 3). Розрахунок відносного ризику показав, що ризик розвитку більш тяжкої форми ретинопатії недоношених при кисневій підтримці з рівнем $FiO_2 \geq 0,30$ був у 2,08 раза вищим порівняно з нижчими значеннями FiO_2 (RR=2,08; 95% ДІ: 1,61–2,68).

Також проводилися дослідження щодо впливу методів кисневої підтримки, як фактора ризику розвитку РН. Згідно з сучасними європейськими та американськими протоколами (American Academy of Pediatrics, 2014; European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome, 2019), рекомендовано профілактичне застосування NCPAP і раннє селективне введення сурфактанту, замість первинної інтубації та подальшої ШВЛ у недоношених із РДС [25, 16]. Але в дослідженні, опублікованому в 2020 р., було виявлено, що в порівнянні з NCPAP HFNC виявилася більш ефективною, тому що скорочує час потреби кисню, тож може знизити ризик розвитку РН [26]. Однак використання HFNC та NCPAP в якості первинної респіраторної підтримки для недоношених дітей, все одно

в деяких випадках не дозволяє уникнути ШВЛ. Та для недоношених дітей з гестаційним віком <28 тижнів застосування HFNC в якості первинної респіраторної підтримки вимагає подальшого вивчення [27].

У нашому дослідженні також виявлено, що значущим фактором впливу на розвиток різних стадій РН є ШВЛ як вид респіраторної підтримки. Це може бути пов'язано з тим, що молодші за віком діти мають тяжчі дихальні розлади й потребують ШВЛ.

Узагальнюючи викладене, можна зробити висновок, що отримані дані вказують на те, що зазначені фактори ризику такі, як ГВ, МТ при народженні, ШВЛ та FiO_2 більше 0,30 у межах даної моделі у комплексному контексті пояснюють вплив на розвиток важких стадій РН, які потребують профілактичного лікування.

Таким чином встановлено, що менший гестаційний вік асоціюється з підвищеним ризиком розвитку важких стадій ретинопатії недоношених. За 95%-ним довірчим інтервалом, важкі стадії РН у досліджуваній вибірці найчастіше спостерігалися у новонароджених із гестаційним віком 27,4–28,3 тижня. Між групами встановлено статистично значущі відмінності за гестаційним віком ($F=74,13$; $p<0,0001$). Найбільш виражені відмінності спостерігалися між групою дітей без ретинопатії недоношених та групами з РН, тоді як між групами 3 і 4, які включали важкі форми РН, що потребували профілактичного лікування, статистично значущих відмінностей не виявлено ($p=0,9$). Визначено, що менша маса тіла при народженні асоціюється з підвищеним ризиком розвитку важких стадій ретинопатії недоношених, які потребують профілактичного лікування. Маса тіла при народженні статистично значущо відрізнялася між групами ($F=54,1$; $p<0,0001$). У групах із важкими стадіями РН маса тіла була на 33% нижчою порівняно з групою без РН ($p<0,001$) та на 13% нижчою порівняно з групою із саморегресуючою РН ($p<0,001$). Виявлено, що зі зростанням рівня показника FiO_2 відстежується вплив на розвиток важких стадій ретинопатії недоношених, які потребують профілактичного лікування. Встановлено, що показник FiO_2 статистично значущо відрізнявся між групами (Welch ANOVA: $F=4,6$; $p=0,005$). У групах із важкими стадіями РН частота застосування $FiO_2 \geq 0,30$ була у 2,1 раза вищою порівняно з групами без РН та із саморегресуючою РН ($p<0,05$). Виявлено, що штучна вентиляція легень впливає на розвиток важких стадій ретинопатії недоношених, які потребують профілактичного лікування. Частота застосування штучної вентиляції легень зростала від групи 1 до групи 4 та статистично відрізнялася між групами ($H=17,3$; $p=0,006$). У випадках важких стадій ретинопатії недоношених, які потребували профілактичного лікування, застосування штучної вентиляції легень було на 20,8% ($p<0,001$) частіше порівняно з групою без ретинопатії недоношених та на 15,1% ($p=0,002$) частіше порівняно з групою з саморегресуючою ретинопатією недоношених.

При цьому частота використання NCPAP була високою у всіх групах, статистично значущих міжгрупових відмінностей не виявлено ($H=2,4$; $p=0,48$); середні значення SpO_2 були подібними між групами; статистично значущих відмінностей не встановлено ($F=0,7$; $p=0,5$). Встановлено, що найбільш вагомими факторами ризику у розвитку важких стадій ретинопатії недоношених, які потребували профілактичного лікування за partial η^2 , виявилися гестаційний вік (0,437), маса тіла (0,36), штучна вентиляція легень (0,05) і FiO_2 (0,046).

Авторський внесок

Будівська О.С. – розробка концепції, проектування; збір даних і проведення досліджень; аналіз та інтерпретація даних; написання рукопису, редагування та рецензування; Кацан С.В. – розробка концепції, проектування; аналіз та інтерпретація даних; написання рукопису, редагування та рецензування; Сіволуп Н. В. – написання рукопису, редагування та рецензування; Заїчко К. С. – збір даних і проведення досліджень; написання рукопису, редагування та рецензування. Всі автори прочитали і схвалили остаточну версію рукопису.

Фінансування

НДР «Дослідити стан зорових функцій у недоношених дітей та дітей після лазерної коагуляції при ретинопатії новонароджених з використанням сучасних технологій (Eye-tracker): особливості клінічного перебігу, патогенетичні механізми та підходи до корекції», 2026–2028 рр., держреєстрація № 0125U002076.

Відмови від відповідальності

Висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційною позицією установи.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів, який міг би вплинути на їхню думку щодо предмета або матеріалів, описаних і обговорених у цьому рукописі.

Заява про дотримання етичних норм

Дослідження проводилося за участю людей. Це дослідження було схвалено місцевим комітетом з біоетики. У зв'язку з ретроспективним характером дослідження, форми інформативної згоди не були отримані. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні. До цього дослідження тварини не були включені.

Заява про доступність даних

Усі дані, що стосуються дослідження, включені до статті або можна отримати у відповідального автора за обґрунтованим запитом.

Скорочення

РН – ретинопатія недоношених, АРН – агресивна ретинопатія недоношених, ГВ – гестаційний вік, МТ – маса тіла, ШВЛ – штучна вентиляція легень, HFNC – киснева терапія з високою швидкістю потоку через назальну канюлю, NCPAP – метод неінвазивної респіраторної підтримки новонароджених, який забезпечує постійний позитивний тиск в дихальних шляхах через носові канюлі або маску,

SpO_2 – рівень сатурації кисню в крові, вимірюваний транскутанно, FiO_2 – парціальний тиск кисню у вдихуваній суміші.

Література

- Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(5):618–637. doi:10.1016/j.survophthal.2018.04.002.
- Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med J Aust.* 1951. doi:10.5694/j.1326-5377.1951.tb109040.
- Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics.* 2005;115(5):e518–e525. doi:10.1542/peds.2004-1180.
- Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 1993;100(2):230–237. doi:10.1016/S0161-6420(93)31665-9.
- Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, Simes J, Juszcak E, Askie L, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2013;368(22):2094–2104. doi:10.1056/NEJMoa1302298.
- Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1959–1969. doi:10.1056/NEJMoa0911781.
- Schmidt B, Whyte R, Roberts R. Trade-off between lower or higher oxygen saturations for extremely preterm infants: the First Benefits of Oxygen Saturation Targeting (BOOST) II Trial reports its primary outcome. *J Pediatr.* 2014;165(1):6–8. doi:10.1016/j.jpeds.2014.03.004.
- Katsan SV, Adakhovska AA, Budivska OS. Intraventricular hemorrhages as risk factors for retinopathy of prematurity. *J Ophthalmol.* 2020;(4):3–7. doi:10.31288/oftalmol-zh2020437.
- Katsan SV, Adakhovska AA, Budivska OS. The role of maternal factors in the development of retinopathy of prematurity in prematurely born children. *Azərbaycan Oftalmologiya Jurnalı.* 2019;31(3):58–64. Available from: <https://www.ofthalmologiya.az/ajo/article/view/221>.
- Fedotova SG, Adakhovska AA, Zaichko OS, Katsan SV. Risk factors for the development of retinopathy of prematurity in prematurely born children. *Ophthalmological Journal of Kazakhstan.* 2017;(1):69–76. Available from: https://eyeinst.kz/upload/files/79749_783038_17.pdf.
- Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division: evidence that “physiological hypoxia” is the stimulus for normal retinal vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(7):1201–1214. PMID:7775098.
- Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev.* 1992;13(1):18–32. doi:10.1210/edrv-13-1-18.
- Smith LEH. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate.* 2005;88(3):237–244. doi:10.1159/000087587.

14. Pierce EA, Avery RL, Foley ED, Aiello LP, Smith LEH. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(3):905–909. doi:10.1073/pnas.92.3.905.
15. Pierce EA, Foley ED, Smith LEH. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(10):1219–1228. doi:10.1001/archophth.1996.01100140419009.
16. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome. *Neonatology*. 2019;115(4):432–450. doi:10.1159/000499361.
17. Chow LC, Wright KW, Sola A; CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*. 2003;111(2):339–345. doi:10.1542/peds.111.2.339.
18. Rysavy MA, Li L, Bell EF, Das A, Hintz SR, Stoll BJ, et al. Oxygen saturations and retinopathy of prematurity in extreme preterms. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(2):138–144. doi:10.1136/archdischild-2018-316464.
19. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Tarnow-Mordi W. NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatr*. 2011;11:6. doi:10.1186/1471-2431-11-6.
20. Darlow BA, Husain S. Primary prevention of ROP and the oxygen saturation targeting trials. *Semin Perinatol*. 2019;43(6):333–340. doi:10.1053/j.semperi.2019.05.004.
21. STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(2):295–310. doi:10.1542/peds.105.2.295.
22. Yang R, Fang Z, Liu KZ, et al. Comparison of two fractions of inspired oxygen thresholds (0.25 vs 0.30) for surfactant administration in very preterm infants with respiratory distress syndrome under nasal intermittent positive pressure ventilation: study protocol for a multicentre randomised controlled superiority trial. *BMJ Paediatr Open*. 2025;9:e003998. doi:10.1136/bmjpo-2025-003998.
23. Trubuhovich RV. 19th century pioneers of intensive therapy in North America. Part 1: George Edward Fell. *Crit Care Resusc*. 2007;9(4):377–393. doi:10.1016/S1441-2772(23)01671-X.
24. Lin WC, Jordan BK, Scottoline B, et al. Oxygenation fluctuations associated with severe retinopathy of prematurity: insights from a multimodal deep learning approach. *Ophthalmol Sci*. 2023;4(2):100417. doi:10.1016/j.xops.2023.100417.
25. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics*. 2014;133(1):171–174. doi:10.1542/peds.2013-3442.
26. Chen J, Lin Y, Du L, et al. The comparison of HHHFNC and NCPAP in extremely low-birth-weight preterm infants after extubation: a single-center randomized controlled trial. *Front Pediatr*. 2020;8:250. doi:10.3389/fped.2020.00250.
27. Luo K, Huang Y, Xiong T. High-flow nasal cannula versus continuous positive airway pressure in primary respiratory support for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:980024. doi:10.3389/fped.2022.980024.